

IAP15 Rec'd PCT/PTO 18 JAN 2006

1

TITRE : UTILISATION DE CONJUGUES PEPTIDIQUES POUR LA
PREPARATION DE COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT
PREVENTIF ET CURATIF DE L'ALOPECIE

5 L'invention se rapporte à l'utilisation de conjugués peptidiques contenant la séquence Gly-His-Lys pour la préparation de compositions dermatologiques ou cosmétologiques pour stimuler la croissance du cheveux ou freiner sa chute.

10

Durant toute la vie d'un individu, la croissance des cheveux et leur renouvellement sont déterminés par l'activité des follicules pileux. Ils effectuent un cycle régulier composé de trois phases : anagène, catagène et 15 télogène, qui sont chacune caractérisées par des mécanismes moléculaires et cellulaires bien précis :

20

25

30

- Durant la phase anagène qui dure environ trois ans, les cellules de la papille dermique "envoient" des signaux aux cellules souches présentes dans le bulbe. Les cellules compétentes qui reçoivent ces signaux migrent alors vers la matrice du follicule pileux, on parle alors de cellules matricielles. Dans cette zone, les cellules de la papille dermique émettent des signaux supplémentaires qui permettent aux cellules matricielles de proliférer dans un premier temps puis de se différencier ce qui permet l'allongement de la tige pilaire. Lors de cette phase, le follicule pileux migre au travers du derme pour se retrouver en anagène VI ancré dans l'hypoderme au contact du tissu adipeux.

- La phase qui suit, dite catagène, est une phase courte qui dure environ trois semaines durant lesquelles les cellules de la partie inférieure du follicule pileux rentrent en apoptose permettant ainsi la dégénérescence du follicule pileux.
- La phase restante, dite télogène, est une phase de latence caractérisée par l'inaktivité du follicule pileux durant trois mois et la chute du cheveu avant une nouvelle entrée en phase anagène.

10. L'apparence étant à notre époque un facteur social primordial, la perte de cheveux est un réel problème qui 15 peut être vécu comme un handicap social par certaines personnes. Chez l'homme, il s'agit dans la plupart des cas d'alopécie androgénique. Ce type d'alopécie est donc dû à un défaut de catabolisme des androgènes et plus précisément de la testostérone au niveau du follicule 20 pileux par les cellules de papille dermique. En effet, il y a accumulation d'un métabolite de la testostérone, la DHT (métabolite qui est produit par action de la 5α - réductase sur la testostérone), au niveau des follicules pileux. Dans un processus normal, ce composé est dégradé 25 puis éliminé dans les urines. A l'heure actuelle, les inhibiteurs de 5α -réductase sont utilisés dans ce type d'alopécie pour ralentir la chute des cheveux.

30. L'ensemble des connaissances actuelles concernant la biologie du cheveu et du cuir chevelu, les alopecies et les affections du cuir chevelu, leurs traitements sont

rassemblés dans : "Pathologie du cheveu et du cuir chevelu" P. Bouhanna et P. Reygagne - Editions Masson.

On recherche depuis de nombreuses années, dans 5 l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des substances permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopécie et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.

10 Un certain nombre de composés sont déjà utilisés comme le minoxidil, le finastéride.

Certains peptides sont connus pour leur action stimulante de la poussée du cheveu toutefois aucun document ne divulgue que les conjugués peptidiques 15 décrits ci-après sont utiles dans le traitement préventif et curatif de l'alopécie.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un peptide répondant à la formule 20 générale (I)

X-Gly-His-Lys-Y (I) (SEQ ID N°1-2)

ou de son conjugué répondant à la formule générale (II)

A-X-Gly-His-Lys-Y (II) (SEQ ID N°3-4)

25

dans lesquelles

A représente le radical correspondant à

- un acide monocarboxylique de formule générale (III)

30 HOOC-R (III)

dans laquelle

R représente un radical aliphatique en C1-C24, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6,

5 - l'acide lipoïque ou sa forme réduite, l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou encore l'acide rétinoïque,

10 X représente une chaîne de 1 à 3 résidus Lys, éventuellement méthylés ou lorsqu'il s'agit de la formule (II) une liaison,

Y représente un groupe -OH ou -NH₂,

les acides aminés étant sous forme D, L ou DL,

15 ou bien A-X représente un atome d'hydrogène,

pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique destinée au traitement préventif et curatif des alopécies.

20 Avantageusement, la séquence peptidique est conjuguée chimiquement ou physiquement avec les acides A. Les peptides conjugués selon l'invention sont liés sous forme de sels, d'esters ou d'amides à ces acides A, la 25 fraction acide carboxilique de l'acide assurant la liaison.

30 Les acides aminés dans le peptide de formule (I) ou le conjugué peptidique de formule (II) peuvent avoir une configuration D, L ou DL.

Autrement dit, les peptides de formule (I) et les conjugués peptidiques de formule (II) peuvent comporter

un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énanthiomères ou de diastéréoisomères. Ces énanthiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges 5 racémiques font partie de l'invention.

Les conjugués peptidiques de formule (II) sont des dérivés de faible poids moléculaire qui sont obtenus sous forme d'amides du composé de formule (III).

De plus, les peptides de formule (I) et les 10 conjugués peptidiques de formule (II) peuvent être couplés avec du zinc, sous forme de sel, pour former des complexes.

Les peptides et leurs conjugués peptidiques, ainsi que leur synthèse, sont décrits dans le brevet européen 15 EP 869 969. Ils y sont décrits comme étant utiles dans le traitement en application par voie topique de la cicatrisation des plaies chroniques, la cicatrisation esthétique des plaies chirurgicales, le traitement préventif et curatif des vergetures et de leurs 20 complications. Leur utilisation dans le domaine de la cosmétologie, notamment le traitement préventif et curatif des rides du visage, du cou et des mains, y est également divulguée.

25 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- Lys, la lysine, ou un dérivé halogéné de la lysine, tel que la dihydrobromo-méthyl-lysine,
- MeLys, la méthyl-lysine (méthylation en position 6),
- 30 - His, l'histidine,
- Gly, la glycine ou un de ses dérivés alkylés, tel que la méthyl-glycine.

Il est également précisé que les peptides de formule (I) ou les conjugués peptidiques de formule (II) mentionnés ci-dessus et dont l'utilisation est l'objet de la présente invention, peuvent être obtenus sous la forme 5 terminale NH₂ (autrement dit présentant une fonction amide) et sous la forme terminale OH (autrement dit présentant une fonction acide carboxylique).

De préférence, l'acide de formule (III) est un acide 10 gras polyinsaturé, c'est-à-dire comportant de 1 à 6 insaturations. De manière encore plus préférée, il s'agit d'un acide oméga-3.

Parmi ces acides oméga-3 on peut notamment citer 15 l'acide α -linolénique, l'acide cervonique, l'acide timnodonique et l'acide pinolénique. Les acides cervonique, timnodonique et pinolénique sont également connus sous les dénominations respectives d'acide 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoïque (DHA), d'acide 5,8,11,14,17-eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide 5,9,12-octodécatriénoïque.

Lorsque A représente un acide monocarboxylique de formule générale (III), il peut être avantageusement choisi parmi l'acide acétique, l'acide myristique, l'acide palmitique, les acides hydroxydécénoïques et 25 décénoïques et notamment, l'acide trans-10-hydroxy- Δ 2-décénoïque et l'acide trans-oxo-9-decene-2-oïque.

Parmi les conjugués peptidiques de l'invention on peut citer les conjugués peptidiques suivants : 30 1- A-MeLys-Lys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°5),
2- A-MeLys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°6),

- 3- A-MeLys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°7),
- 4- A-MeLys-Lys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°8),
- 5- A-MeLys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°9),
- 6- A-MeLys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°10),
- 5 7- A-Lys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°11),
- 8- A-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°12),
- 9- A-Lys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°13),
- 10- A-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°14).

10 Les conjugués peptidiques pour lesquels A est choisi parmi l'acide lipoïque et l'acide acétique sont tout particulièrement adaptés, dans le cadre de la présente invention.

15 On peut encore citer les conjugués peptidiques suivants :

peptide R	H-Gly-His-Lys-OH,
peptide S	Lipoyl-Lys-Gly-His-Lys-NH ₂ ,
peptide V	Ac-Lys-Gly-His-Lys-NH ₂ .

20 Les peptides ou leurs conjugués peptidiques peuvent être administrés pour leur utilisation cosmétique par voie topique.

25 Ils peuvent aussi être utilisés dans des compléments alimentaires, autrement dit dans le domaine nutraceutique, par voie orale.

Ils sont préférentiellement administrés par voie topique.

30 Le conjugué peptidique peut être présent, dans une composition cosmétique topique, à une concentration comprise entre 10⁻⁸ et 10⁻³ M, de préférence entre 10⁻⁷ et 10⁻⁵ M.

La composition cosmétique ou dermatologique peut par exemple se présenter sous forme d'une lotion, d'un shampoing traitant, d'un spray, d'un gel ou d'une crème traitante.

5

Un autre objet de la présente invention concerne la méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux comprenant l'application sur le cuir chevelu d'une composition comprenant un conjugué peptidique décrit ci-dessus, éventuellement en association comme décrit ci-après.

Ils peuvent être administrés seuls ou en association avec des composés améliorant encore l'activité sur la repousse et ayant déjà été décrits pour cette activité.

Parmi ces composés on peut citer :

- le minoxidil,
- des esters de l'acide nicotinique,
- 20 - des agents anti-inflammatoires, plus particulièrement de peptides à activité anti-inflammatoire,
- l'acide rétinoïque, ses dérivés et le rétinol,
- des inhibiteurs de la 5 α -réductase.

25 D'autres peptides ou conjugués peptidiques peuvent encore être associés aux peptides ou conjugués peptidiques dont l'utilisation est l'objet de la présente invention. Ils répondent aux formules

W-Lys-Asp-Val-Z (I) (SEQ ID N°15-16)

30 ou son conjugué peptidique répondant à la formule (II)

A-W-Lys-Asp-Val-Z (II) (SEQ ID N°17-18)

dans lesquelles A a la même définition que celle donnée ci-dessus,

et W représente

Glu-Gln-Arg, Arg-Lys, Arg-Lys-Asp, Arg ou une liaison,

5 lorsque Z représente

Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, DOPA-NH₂ ou

HomoPhe-NH₂,

ou bien W représente

10 Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln,

lorsque Z représente

Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, Val-Tyr-OH,

Val-Tyr-NH₂, Tyr-NH₂, Tyr-OH, DOPA-NH₂ ou HomoPhe-NH₂,

sous forme d'énanthiomères ou de diasteréoisomères, ainsi

15 que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques et les complexes avec le zinc qui peuvent être formés avec ces peptides ou conjugués peptidiques.

On entend par DOPA la dihydroxyphénylalanine et par

20 HomoPhe l'homophénylalanine.

Enfin, un ou plusieurs filtres UVB peuvent encore être associés aux peptides ou aux conjugués peptidiques dont l'utilisation est l'objet de la présente invention,

25 lorsqu'il s'agit d'une administration par voie topique. Ils permettent la photoprotection du cuir chevelu. Ainsi,

parmi les filtres UVB adaptés on peut citer, sous leur nom INCI :

30 -L'acide p-aminobenzoïque ou PABA et ses esters :

*EthylhexyldimethylPABA

*PEG-25PABA

-Les cinnamates :

*Ethylhexyl Methoxycinnamate

*Isoamyl p-Methoxycinnamate

5 *Octocrylene

-les Salicylates :

*Homosalate

*Ethylhexyl Salicylate

10

-les benzimidazoles :

*Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid

-les dérivés Benzylidène camphres

15 *4-Methylbenzylidene Camphor

*Benzilidene Camphor

*Camphor Benzalkonium Methosulfate

*Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor

20 -les triazines :

*Ethylhexyl Triazole

*Diethylhexyl Butamido Triazole.

25 Les peptides et conjugués peptidiques dont l'utilisation est l'objet de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de montrer leur activité anti-chute des cheveux.

30 Effets des différents peptides sur la croissance de vibrisses de souris *in vitro*

Afin de montrer l'effet stimulateur des peptides sur la croissance pilaire, des follicules pileux en phase anagène de vibrisses de souris, sont mis en culture selon la technique décrite par Philpott (Philpott et col. 1994.

5 *Human Hair growth in vitro : a model for the study of hair biology.* Journal of dermatological science 7 : S55-S72).

La croissance de la tige pilaire de follicules pileux a été suivie durant plusieurs jours (J0 à J4). Les résultats sont reportés dans le tableau ci-après pour les peptides R, S et 10 décrits ci-dessus. Ces résultats montrent que ces peptides stimulent la croissance pilaire lorsque les follicules pileux sont maintenus en survie *in vitro*.

	témoin	Peptide R $10^{-7}M$	Peptide S $10^{-7}M$	Peptide V $10^{-7}M$
J0	0,00	0,00	0,00	0,00
J1	0,3	0,8	0,77	0,86
J2	0,4	1,27	1,47	1,34
J3	0,5	1,38	1,72	1,65
J4	0,5	1,38	1,86	1,65

Les exemples de formulation suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1 : lotion comprenant le conjugué peptidique
20 Ac-Lys-Gly-His-Lys-NH₂

(en g)

- Peptide Ac-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ $5 \cdot 10^{-6}$
- Ethanol à 95° 60
- Propylène glycol 10

- Eau - conservateurs - parfum qsp 100

Exemple 2 : lotion comprenant le conjugué peptidique

5 Lipoyl-Lys-Gly-His-Lys-NH2

(en g)

	- Peptide Lipoyl-Lys-Gly-His-Lys-NH2	10 ⁻⁵
	- Eau	81
	- Keltrol T	0,5
10	- Techpolymer MB-4C	1
	- Sepigel 305	0,5
	- Huile de Silicone 0,2 1401	2
	- Butylène glycol	5

Revendications

1. Utilisation d'un peptide répondant à la formule générale (I)

5 X-Gly-His-Lys-Y (I) (SEQ ID N°1-2)

ou de son conjugué répondant à la formule générale (II)

A-X-Gly-His-Lys-Y (II) (SEQ ID N°3-4)

10 dans lesquelles

A représente le radical correspondant à

- un acide monocarboxylique de formule générale (III)

HOOC-R (III)

dans laquelle

15 R représente un radical aliphatique en C1-C24, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6 insaturations,

- l'acide lipoïque ou sa forme réduite, l'acide

20 dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou encore l'acide rétinoïque,

X représente une chaîne de 1 à 3 résidus Lys, éventuellement méthylés ou lorsqu'il s'agit de la formule
25 (II) une liaison,

Y représente un groupe -OH ou -NH₂,

les acides aminés étant sous forme D, L ou DL,

ou bien A-X représente un atome d'hydrogène,

30

sous forme d'énanthiomères ou de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques,

pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique destinée au traitement préventif et curatif des alopecies.

5 2. Utilisation selon l'une des revendications 1, caractérisée en ce que l'acide de formule générale (III) est un acide oméga-3 choisi parmi l'acide α -linolénique, l'acide cervonique, l'acide timnodonique et l'acide pinolénique ou bien un radical aliphatique en C1-C24 10 choisi parmi l'acide acétique, l'acide myristique, l'acide palmitique, les acides hydroxydécénoïques et décénoïques et notamment, l'acide trans-10-hydroxy- Δ 2-décénoïque et l'acide trans-oxo-9-decene-2-oïque ou bien un acide choisi parmi l'acide lipoïque ou sa forme 15 réduite, l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou encore l'acide rétinoïque.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que A est choisi parmi l'acide lipoïque et l'acide acétique.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le conjugué est choisi parmi

25 1- A-MeLys-Lys-Lys-Gly-His-Lys-NH2 (SEQ ID N°5)
2- A-MeLys-Lys-Gly-His-Lys-NH2 (SEQ ID N°6)
3- A-MeLys-Gly-His-Lys-NH2 (SEQ ID N°7)
4- A-MeLys-Lys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°8)
5- A-MeLys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°9)
30 6- A-MeLys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°10)
7- A-Lys-Lys-Gly-His-Lys-NH2 (SEQ ID N°11)

8- A-Lys-Gly-His-Lys-NH2 (SEQ ID N°12)

9- A-Lys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°13)

10- A-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°14)

5 A étant un acide de formule générale (III) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le peptide ou conjugué 10 peptidique est choisi parmi

H-Gly-His-Lys-OH

Lipoyl-Lys-Gly-His-Lys-NH2

Ac-Lys-Gly-His-Lys-NH2

15 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'on associe au peptide ou au conjugué peptidique un composé améliorant la repousse des cheveux choisi parmi le minoxidil, des esters de l'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires, de 20 l'acide rétinoïque ou ses dérivés, du rétinol ou des inhibiteurs de la 5a-réductase.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'on associe au peptide ou 25 au conjugué un autre peptide répondant à la formule

W-Lys-Asp-Val-Z (I) (SEQ ID N°15-16)

ou son conjugué peptidique répondant à la formule (II)

A-W-Lys-Asp-Val-Z (II) (SEQ ID N°17-18)

dans lesquelles

30 A a la même définition que celle donnée dans l'une quelconque des revendications 1 à 3,

et W représente

Glu-Gln-Arg, Arg-Lys, Arg-Lys-Asp, Arg ou une liaison,

lorsque Z représente

Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, DOPA-NH₂ ou

5 Homophe-NH₂,

ou bien W représente

Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln,

lorsque Z représente

10 Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, Val-Tyr-OH,

Val-Tyr-NH₂, Tyr-NH₂, Tyr-OH, DOPA-NH₂ ou Homophe-NH₂,

sous forme d'énanthiomères ou de diastéroisomères, ainsi

que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques et

15 les complexes avec le zinc qui peuvent être formés avec
ces peptides ou conjugués peptidiques.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications

1 à 7, caractérisée en ce que la composition cosmétique

20 ou dermatologique est destinée à l'application topique et
en ce que l'on associe en outre un filtre UVB choisi

parmi l'acide p-aminobenzoïque ou PABA et ses esters tels
que l'EthylhexyldimethylPABA ou le PEG-25PABA ; les
cinnamates tels que l'Ethylhexyl Methoxycinnamate,

25 l'Isoamyl p-Methoxycinnamate, l'Octocrylene ; les
Salicylates tels que l'Homosalate, l'Ethylhexyl

Salicylate ; les benzimidazoles tels que le
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid ; les dérivés
benzylidène camphres tels que le 4-Methylbenzylidene

30 Camphor, le Benzilidene Camphor, le Camphor Benzalkonium
Methosulfate et le Polyacrylamidomethyl Benzylidene

Camphor et les triazines telles que l'Ethylhexyl Triazone et le Diethylhexyl Butamido Triazone.

9. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux comprenant l'application sur le cuir chevelu d'une composition comprenant un peptide ou un conjugué peptidique tel que décrit dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, éventuellement associé à un composé améliorant la repousse des cheveux tel que défini dans les revendications 6 et 7 et à un filtre UVB tel que défini dans la revendication 8.

10. Complément alimentaire caractérisé en ce qu'il comprend un peptide ou un conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, éventuellement associé à un composé améliorant la repousse des cheveux tel que défini dans les revendications 6 et 7.

11. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux comprenant l'administration d'un complément alimentaire selon la revendication 10.

LISTE DE SEQUENCES

<110> INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE

<120> UTILISATION DE CONJUGUES PEPTIDIQUES POUR LA PREPARATION DE COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT PREVENTIF ET CURATIF DE L'ALOPECIE

<130> D21280

<150> FR 03/08 801

<151> 2003-07-18

<160> 18

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys ou MeLys

<400> 1

Xaa Gly His Lys

1

<210> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys ou MeLys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)...(4)

<223> AMIDATION

<400> 2

Xaa Gly His Lys

1

<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys, MeLys ou une liaison.

<400> 3

Xaa Gly His Lys
1

<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys, MeLys ou une liaison.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDATION

<400> 4

Xaa Gly His Lys
1

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = MeLys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 5

Xaa Lys Lys Gly His Lys
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = MeLys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDATION

<400> 6

Xaa Lys Gly His Lys
1 5

<210> 7
<211> 4
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = MeLys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDATION

<400> 7

Xaa Gly His Lys
1

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = MeLys

<400> 8

Xaa Lys Lys Gly His Lys
1 5

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = MeLys

<400> 9

Xaa Lys Gly His Lys
1 5

<210> 10

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = MeLys

<400> 10

Xaa Gly His Lys
1

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDATION

<400> 11

Lys Lys Gly His Lys
1 5

<210> 12

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDATION

<400> 12

Lys Gly His Lys
1

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<400> 13

Lys Lys Gly His Lys
1 5

<210> 14
<211> 4
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> BLOCKED

<400> 14

Lys Gly His Lys
1

<210> 15
<211> 5
<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être les séquences Glu-Gln-Arg, Arg-Lys,
Arg-Lys-Asp ou l'acide aminé Arg ou une liaison

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
Leu-DOPA, les acides aminés Dopa amidé ou Homophe amidé

<400> 15

Xaa Lys Asp Val Xaa

1 5

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa Peut être les séquences Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
Leu-DOPA, Val-Tyr, Val-Tyr-amidé, ou les acides aminés
Tyr, Tyr amidé, Dopa amidé ou Homophe amidé

<400> 16

Xaa Lys Asp Val Xaa

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être les séquences Glu-Gln-Arg, Arg-Lys,
Arg-Lys-Asp ou l'acide aminé Arg ou une liaison

<220>

<221> misc_feature
<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
Leu-DOPA, les acides aminés Dopa amidé ou HomoPhe amidé

<400> 17

Xaa Lys Asp Val Xaa
1 5

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(1)

<223> Xaa Peut être les séquences Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln

<220>

<221> misc_feature
<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
Leu-DOPA, Val-Tyr, Val-Tyr-amidé, ou les acides aminés
Tyr, Tyr amidé, Dopa amidé ou HomoPhe amidé

<400> 18

Xaa Lys Asp Val Xaa
1 5